

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/34

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98125618.X

[43]公开日 2000年6月28日

[11]公开号 CN 1257706A

[22]申请日 1998.12.18 [21]申请号 98125618.X
[71]申请人 中国医学科学院药物研究所
地址 100050 北京市先农坛街一号
[72]发明人 冯亦璞 杨靖华 张迎新

[74]专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 程伟 过晓东

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图页数 3 页

[54]发明名称 丁基苯酚在制备抗血栓形成及抗血小板聚集药物中的应用

[57]摘要

本发明涉及丁基苯酚在制备抗血栓形成药物以及抗血小板聚集药物中的应用。在优选的实施方案中,所述丁基苯酚是左旋的。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

- 1、丁基苯酞在制备抗血栓形成药物中的应用。
- 2、如权利要求 1 所述的应用，其中，所述丁基苯酞是左旋丁基苯酞。
- 3、丁基苯酞在制备抗血小板聚集药物中的应用。
- 4、如权利要求 3 所述的应用，其中，所述丁基苯酞是左旋丁基苯酞。

说明书

丁基苯酞在制备抗血栓形成及抗血小板聚集药物中的应用

本发明涉及丁基苯酞 (dl-3-n-butylphthalide, 简称 NBP) 新用途, 更具体而言是涉及该化合物在抗血栓形成药物及抗血小板聚集药物中的应用。

心脑血管疾病如动脉粥样硬化、高血压等, 易造成血管内膜受损, 血流缓慢, 血液粘滞度变大, 血液处于高粘、高凝、高聚状态 (Stevens MK 和 Yaksh TL, Time course of release in vivo of PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$, and TXB_2 into the brain extracellular space after 15 min of complete global ischemia in the presence and absence of cyclooxygenase inhibition, *J cereb blood flow metab* 1988, 8: 790-94; 以及 Wu JF, Liu TP, Effects of berberine on platelet aggregation and plasma levels of TXB_2 and 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ in rats with reversible middle cerebral artery occlusion, *Acta Pharm Sin* 1995, 30(2): 98-102)。可见, 抗血栓治疗在防治血栓性脑血管疾病中具有重要意义。

丁基苯酞具有调节 NOS-NO-cGMP 系统功能及脑缺血后神经细胞花生四烯酸代谢的作用 (Chong ZZ 和 Feng YP, Effects of dl-3-n-butylphthalide on production of TXB_2 and 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ in rat brain during focal cerebral ischemia and reperfusion, *Acta Pharmacol Sin*, 1997, 18: 505-08; 以及 Yan CH 和 Feng YP, Effects of d-3-n-butylphthalide and l-3-n-butylphthalide extracellular NO level

and intracellular cGMP level in primary cultured rat cortical neurons, *Acta Pharm Sin*, 1998, 33(6): 418-423)。而花生四烯酸代谢及 NO 的生成对机体的血栓形成、血小板功能及血流动力学有重要的影响。

因此, 本发明的目的在于提供丁基苯酞抑制血小板聚集作用、以及在制备抗血栓形成药物中的应用。

丁基苯酞是一种手性化合物, 其包括消旋、左旋和右旋丁基苯酞, 分别简写为 *dl*-、*l*-和 *d*-NBP。

本发明一方面包括 NBP 在抗血栓形成药物中的应用。优选的是, 所述丁基苯酞是 *l*-NBP。

本发明另一方面包括 NBP 在抗血栓形成药物中的应用。优选的是, 所述丁基苯酞是 *l*-NBP。

NBP 可以纯物质形式或者与药理学上可接受的赋形剂或载体组合给药。对于所述赋形剂或载体、以及组合物的剂型, 本领域技术人员可参考标准教材, 如 Remington's Pharmaceutical Sciences 17th 版, 来确定。NBP 或其组合物的给药剂量取决于以下因素: 待治疗病症的严重程度、给药途径、以及患者的性别、年龄、健康状况等, 而这对普通住院医生是显而易见的。而且本领域普通技术人员可容易地确定合适的给药剂量、方式和频率。一般来讲, 口服 *l*-NBP 200 mg 后, ADP 及 AA 引起的血小板聚集率明显低于正常 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 且具有一定的时效关系。*l*-NBP 的药效持续至 4 小时后开始减弱, 提示出 *l*-NBP 作用是可逆的, 这对临床安全用药十分有益。

NBP 或其组合物可用于抑制血小板聚集和血栓的形成, 防治脑卒中、冠心病及外周血管疾病。在针对急性期和恢复期缺血性脑卒中的临床 II 期试验中, 经随机、双盲、安慰剂对照试验, 发现 NBP 组 (n

=25) 与安慰剂组 (n=25) 相比有显著差异 ($P<0.01$)。这表明 NBP 对急性缺血性脑卒中有好的治疗效果。

血栓形成是心脑血管缺血性疾病中的主要致病因素之一。而且脑缺血时, 脑中 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 的比值明显下降, 同时, 血小板功能异常亢进, 血液处于高凝状态, 这是造成继发性脑损伤的重要原因之一。本发明后续的实施例利用大鼠颈总动脉-颈外静脉血流旁路法, 观察了不同旋光性的 NBP 对半体外血栓形成的影响, 并与 Asp 进行了比较。结果显示, *ip* 给药 *dl* 和 *l*-NBP 均具有明显的抗血栓形成作用, 小剂量时作用效果弱于 Asp, 而增大剂量时, *l*-NBP 的效果则强于 Asp。灌胃 (*ig*) 给药后, *dl*-NBP 和 *l*-NBP 亦可以剂量依赖性地降低血栓湿重, 但较同剂量的 Asp 弱, *l*-NBP 和 Asp 低剂量联合给药, 其抗栓效果明显增强, 与高剂量的 *l*-NBP 或 Asp 单独使用效果相似。总之, NBP 具有较强的体内抗栓作用, 灌胃效果明显弱于腹腔注射给药, 这可能与灌胃后药物的生物利用度较低有关。

由于血小板功能活化亢进是血栓形成的重要因素, 所以进一步研究 NBP 对血小板功能的影响。结果发现, *dl*-、*d*-和 *l*-NBP 均可剂量依赖性地抑制 AA、胶原 (Coll)、ADP 诱导的血小板聚集, 且在较高浓度时对 AA 引起的血小板聚集具有相对选择性, 其中 *l*-NBP 作用最强。*dl*-NBP 和 *l*-NBP 能剂量依赖性增加血小板内 cAMP 的水平, 而血小板内 cAMP 可通过抑制胞浆内钙离子浓度上升而发挥抗血小板作用。

另外, TXA_2 也是血小板内具有重要生理功能的信息分子, 血小板膜磷脂上 AA 经环氧酶、血栓素合成酶代谢产生 TXA_2 , 它能反馈性地直接激活 PLC, 降低血小板内 cAMP 水平并诱导血小板聚集(汪钟, 郑植荃 主编, 现代血栓病学, 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1997, 第 508—509 页)。钟兆忠等研究发现 (Chong ZZ 等人, 同

上), *dl*-、*d*-及 *l*-NBP 均能剂量依赖性地抑制缺血脑组织中 AA 释放, 并促进大脑皮层细胞 PGI_2 的合成, 抑制 TXA_2 的合成, 从而升高 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 的比值, 并认为影响 AA 代谢是其发挥药理作用的主要机制之一。

而本发明研究中发现, *dl*-、*d*-NBP 对外源性 AA 引起的血小板 TXA_2 增加均无明显影响, 且 *l*-NBP 亦仅在高浓度 (10^{-4}mol/L) 时有较弱的抑制作用。同时, 最新研究结果发现, *dl*-、*l*-NBP 可以剂量依赖性升高培养的内皮细胞中 PGI_2 释放, 而 *d*-NBP 对 PGI_2 的产生无明显作用。可见, 影响 AA 代谢, 尤其是增加 PGI_2 的产生, 在 NBP 的抗血栓作用中起着重要作用, 亦是 *l*-NBP 作用强于 *d*-NBP 的可能机制之一。

本发明结果还发现, 与 Asp 作用不同, *l*-NBP 可显著抑制血小板中具有诱导血小板聚集和血管挛缩作用的 5-HT 的释放, 而 *dl*-、*d*-NBP、Asp 对 5-HT 代谢无显著影响。

综上所述, *dl*-、*d*-和 *l*-NBP 在体外均可剂量依赖性地抑制血小板的功能, 且以 *l*-NBP 最为显著。体内抗栓实验中, 亦以 *l*-NBP 效果最为显著。*l*-NBP 具有抑制血小板 5-HT 释放, 升高血小板内 cAMP 水平的作用, 是 *dl*-NBP 发挥抗血栓作用的重要成分。而 *d*-NBP 似乎无抗栓作用, 这可能与体内生物大分子存在立体选择性, 使得两种旋光异构体在体内的代谢途径及产生活性产物不同有关。

本研究结果表明, NBP 具有抗血栓作用, 提示 NBP 的研究和应用对血栓性脑缺血疾病以及外周血管栓塞性疾病的预防和治疗具有重要意义。

以下将结合附图和实施例来详细描述本发明, 以使本发明的目的和优点将更为明显。在附图中:

图 1 显示的是 NBP 和 Asp (ip) 对实验性血栓形成的作用, 其中, 各组 $n=6$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ 与溶剂组比较。

图 2 显示的是 NBP 和 Asp (ip) 对实验性血栓形成的作用, 其中, 各组 $n=6$, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ 与溶剂组比较。

图 3 显示的是 NBP 和 Asp 对血小板中 5-HT 释放的作用, 其中, 各组 $n=6$, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ 与溶剂组比较。

图 4 显示的是 1-NBP 对 ADP 诱导的人血小板聚集的作用。

图 5 显示的是 1-NBP 对 AA 诱导的人血小板聚集的作用。

以下的实施例中将使用:

材料

动物

Sprague-Dawley 大鼠及家兔由卫生部药物检定所动物房提供。

药品与试剂

dl-, l-和 d-NBP 由中国医学科学院药物研究所杨靖华教授提供, 纯度 $> 96\%$, 旋光度分别为 0、 -69.73 和 $+64.08$ 度。阿司匹林 (Aspirin, Asp) 为新华制药厂产品; 胶原 (collagen, Coll) 用大鼠皮肤自制; 凝血酶为珠海经济特区生物化学制药厂生产; 腺苷二磷酸 (ADP) 购自 Sigma 公司; 花生四烯酸 (AA)、邻苯二甲醛 (OPT) 购自 Fluka 公司。OPT 临用前用 HCl (10 mol/L) 溶解为 0.004% 的溶液, 置 4°C 冰箱保存。CAMP、 TXB_2 放免测定试剂盒, 分别购自北京原子能研究所和北京东亚技术研究所。

仪器

TYXN-91 智能血小板聚集仪 (上海通用机电技术研究所生产)。

血小板聚集仪 (日本岛津生产)。

统计学分析法

实验结果以平均值 \pm 标准差 (SE) 表示, 并以 t 检验分析差异的

显著性。

实施例 1: *dl*-、*l*-和 *d*-NBP 对大鼠实验性血栓形成的影响

大鼠, 体重在 260—300 g 之间, 雄性, 随机分组, 每组 6 只动物。
腹腔给药组 (*ip*): Asp、*dl*-、*d*-和 *l*-NBP (剂量分别为 5、10、20 mg/kg) 和同体积的生理盐水(NS)。于 20 min 后用血栓旁路法进行实验 (Umetzu T, Sanai K, Effect of 1-Methyl-2-Mercapto-5-(3-Pyridyl)-Imidazole (KC-6141), an anti-aggregating compound, on experimental thrombosis in rats, *Thromb Haemost*, 1978; 39: 74-83): 将大鼠用戊巴比妥钠 30 mg/kg *ip* 麻醉后, 取内径 0.9 mm、长约 12 cm 的三段聚乙烯管 (内置 6cm 长的丝线), 连接右颈总动脉和左颈外静脉, 开放血流 15 min 后中断血流, 取出丝线称重, 此时丝线湿重减去原丝线干重, 即为所形成血栓的湿重。灌胃给药组: *ig* 给药 Asp、*dl*-、*d*-及 *l*-NBP (剂量分别为 100、200 mg/kg) 及 Asp+*l*-NBP (剂量各为 100 mg/kg), 30 min 后如上所述行血栓旁路术。结果见图 1 和 2。

结果表明, 低剂量的 Asp(*ip*) 即可产生明显的抗实验性血栓形成的作用, 5、10、20 mg/kg 的 Asp 对血栓形成的抑制率分别为 32%、48% 和 52%。*l*-NBP 亦能剂量依赖性地抑制血栓形成, 其抑制率分别为 22%、36% 和 69%。*dl*-NBP 作用明显弱于同剂量的 Asp 和 *l*-NBP, 而不同剂量的 *d*-NBP 对血栓湿重均无明显作用 (见图 1)。*dl*-、*l*-NBP (100、200 mg/kg) *ig* 40 min 后, 对血栓的抑制率分别为 26.4%、32.7% 和 28.0%、36.1%, 而同剂量的 Asp 对血栓的抑制率分别为 35.6% 和 54.8%。*l*-NBP 和 Asp 各 100 mg/kg 联合给药抗栓效果明显, 血栓抑制率为 52.6% (见图 2)。

实施例 2: *dI*-、*I*-和 *d*-NBP 对体外血小板聚集的影响

大鼠颈动脉取血, 按常规方法制备富血小板血浆 (platelet rich plasm, PRP) 和贫血小板血浆 (platelet poor plasm, PPP), 并以 PPP 调 PRP 中血小板数为 $4.0 \sim 6.0 \times 10^8$ 个/ml, 参照 Born 氏法 (Herbert JM, Bernat A, Samama M, Maffrand JP, The antiaggregating and antithrombotic activity of ticlopidine is potentiated by aspirin in the rat, *Thromb Haemost* 1996, 76: 94-98), 取 PRP 200 μ l, 分别加入 *dI*-、*d*-和 *I*-NBP (终浓度为 3、10、30、100 μ mol/l) 及 Asp (100 μ mol/l 或 3-100 μ mol/l), 置于智能血小板聚集仪上, 37°C 预温 5 min 后, 分别加入四种诱聚剂: Coll、ADP、凝血酶、AA, 其终浓度分别为 50 μ l/ml、5 μ mol/l、1 U/ml 和 0.5 mmol/l。测定在诱聚剂加入 5 min 后的血小板最大聚集率。结果见下表 1 和 2。

表 1: NBP 和 Asp 对胶原和 ADP 诱导的鼠血小板聚集作用的影响 (体外)

剂量 (μ mol/L)	胶原诱导 (%)				
		Asp	<i>dI</i> -NBP	<i>I</i> -NBP	<i>d</i> -NBP
对照	78.4 \pm 7.1				
3			66.3 \pm 8.0*	60.7 \pm 2.8***	74.4 \pm 13.6
10			58.7 \pm 10.2**	50.2 \pm 2.0***	72.3 \pm 6.0
30			49.2 \pm 2.2***	35.7 \pm 7.0***	57.4 \pm 4.7***
100		41.7 \pm 7.4***	34.0 \pm 5.2***	25.0 \pm 10.7***	43.8 \pm 8.2***
	ADP 诱导 (%)				
		Asp	<i>dI</i> -NBP	<i>I</i> -NBP	<i>d</i> -NBP
对照	72.4 \pm 4.7				
3			64.1 \pm 3.9**	62.4 \pm 3.9**	73.1 \pm 5.1
10			59.1 \pm 4.1***	54.6 \pm 2.0***	65.5 \pm 3.5*
30			54.4 \pm 7.7***	46.5 \pm 3.7***	65.1 \pm 8.8***
100		69.1 \pm 6.0	48.8 \pm 2.7***	37.3 \pm 2.8***	63.6 \pm 7.4***

p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, 与对照相比。

表 2: NBP 和 Asp 对 AA 和凝血酶诱导的鼠血小板聚集作用的影响 (体外)

剂量 ($\mu\text{mol/L}$)	AA (%)				
		Asp	<i>dl</i> -NBP	<i>l</i> -NBP	<i>d</i> -NBP
对照	78.9 \pm 8.6				
3		70.03 \pm 13.22	69.3 \pm 3.5*	73.9 \pm 5.7	66.9 \pm 4.2*
10		45.52 \pm 12.67***	48.2 \pm 2.6**	59.2 \pm 4.5***	47.1 \pm 5.2***
30		37.2 \pm 13.02***	33.4 \pm 5.2***	33.4 \pm 2.7***	41.2 \pm 7.4***
100		0 \pm 0***	2.6 \pm 4.5***	0 \pm 0***	4.6 \pm 4.1***
	凝血酶诱导 (%)				
		Asp	<i>dl</i> -NBP	<i>l</i> -NBP	<i>d</i> -NBP
对照	72.4 \pm 4.7				
3			83.7 \pm 5.4	85.7 \pm 4.5	86.4 \pm 4.3
10			84.9 \pm 7.9	82.4 \pm 7.5	85.9 \pm 7.6
30			76.8 \pm 16.4	72.7 \pm 11.8	82.2 \pm 9.5
100		54.2 \pm 7.3**	70.2 \pm 7.3	70.9 \pm 9.9	78.6 \pm 11.2

p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, 与对照相比。

从表 1 和 2 的结果可以明显看出, 体外不同浓度的 *dl*-、*d*- 和 *l*-NBP 均具有抑制 Coll、ADP、AA 诱导的血小板聚集的作用, 且呈良好的剂量依赖关系, *l*-NBP 作用最强, 且在高浓度 (100 $\mu\text{mol/l}$) 时可完全抑制 AA 诱导的血小板聚集, 而 *d*-NBP 作用较弱。不同浓度的 *dl*-、*d*- 和 *l*-NBP 对凝血酶引起的血小板聚集无明显影响。Asp (100 $\mu\text{mol/l}$) 对 Coll、AA、凝血酶三种诱导剂引起的血小板聚集均具有抑制作用, 而对 ADP 诱导的血小板聚集无明显影响。

实施例 3: *dl*-、*l*-和 *d*-NBP 对血小板内 cAMP 含量的影响

兔麻醉后, 颈总动脉采血, 以 120g \times 10 min 离心制备 PRP, 调整血小板数至 2.4×10^9 个/ml, 取 PRP 0.4 ml, 按下表 3 所示加入不同浓度的 Asp、*dl*-、*d*-和 *l*-NBP 及聚乙二醇 (PEG) 对照, 37 $^{\circ}\text{C}$ 预温 5 min 后, 按文献方法 (张夏英, 任淑卿, 熊军, 一种灵敏的血小板环磷酸腺

苷(cAMP)测定法, 中华心血管病杂志 1980, 8: 142-43) 测定血小板内 cAMP 含量。结果见下表 3。

实施例 4: *dl*-、*l*-和 *d*-NBP 对血小板 TXA₂ 含量的影响

家兔取血, 制备 PRP, 调整血小板数至 1.5×10^9 个/ml, 取 PRP 180 μ l, 按下表 3 加入不同浓度的 *dl*-、*d*-和 *l*-NBP 及 PEG 对照, 37°C 预温 5 min 后, 加入 A A (终浓度为 0.3 mmol/L), 5 min 后, 以 60 μ g/ml 的吲哚美辛终止反应, 200 g \times 15 min 离心, 吸取上清, 按试剂盒要求测定样本中 TXB₂ 的含量 (Kato K, Sawada S, Toyoda T, Influence of endothelin on human platelet aggregation and prostacyclin generation from human vascular endothelial cells in culture, *Jpn. Circ. J.*, 1992, 56: 422-431)。

表 3: NBP 体外对 AA 诱导的鼠血小板中 cAMP 和 TXA₂ 浓度的作用

剂量 (μ mol/l)	cAMP (pmol/ 10^9 血小板)			
		<i>dl</i> -NBP	<i>l</i> -NBP	<i>d</i> -NBP
对照	8.50 \pm 3.14			
1.0		9.89 \pm 2.20	11.54 \pm 3.59	9.20 \pm 5.71
10		16.52 \pm 5.17**	13.92 \pm 5.02*	8.56 \pm 6.67
100		16.34 \pm 2.93***	19.89 \pm 10.44*	12.70 \pm 7.89
	TXB ₂ (μ g/ 10^9 血小板)			
		<i>dl</i> -NBP	<i>l</i> -NBP	<i>d</i> -NBP
对照	3.88 \pm 0.45			
1.0		3.60 \pm 0.48	3.29 \pm 0.33	3.68 \pm 0.35
10		3.67 \pm 0.28	3.57 \pm 0.45	3.41 \pm 0.21
100		2.93 \pm 0.66	2.94 \pm 0.41*	3.29 \pm 0.56

各组 n=6, *P<0.05, **P<0.01, ***p<0.001.

以上表 3 的结果显示, *dl*-、*l*-NBP (1、10、100 μ mol/l) 可剂量依赖性地升高血小板内 cAMP 含量, 而 *d*-NBP 对其无明显作用。同时

dl-NBP 和 *d*-NBP 对血小板 TXA_2 含量无明显影响, *l*-NBP 仅在高浓度时对 TXA_2 含量升高有较弱的抑制作用。

实施例 5: *dl*-, *l*-和 *d*-NBP 对血小板 5-羟色胺 (5-HT) 释放的影响

制备家兔 PRP, 分别加入终浓度为 0.1、1.0、10、100 $\mu\text{mol/l}$ 的 *dl*-, *d*-和 *l*-NBP, Asp 100 $\mu\text{mol/l}$ 及 PEG 对照, 37°C 预温 5 min 后, 在胶原诱导血小板聚集后 5 min, 终止反应, 按 Curzon 方法 (Curzon G, Green AR. , Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in small regions of rat brain, *Br J Pharmacol*, 1970, 39: 653-56) 制备样品, 并用荧光分光光度计 (激发光 365 nm, 发射光 480 nm) 测定 5-HT 释放率。结果见图 3。

从图 3 可以看出, *l*-NBP 可剂量依赖性的显著抑制血小板 5-HT 释放, 而 *dl*-, *d*-NBP 则作用不明显。Asp (100 $\mu\text{mol/ml}$) 对 5-HT 释放亦无明显的抑制作用。

实施例 6: *l*-NBP 对体外血小板聚集的影响

健康受试者, 男性, 28-30 岁, 上午 8 时口服 *l*-NBP 200 mg/人。服药后, 于 30 min、1 h、2 h、3 h 和 4 h 后, 自肘静脉取血, 3 ml/次。按常规方法制备富血小板血浆 (PRP) 和贫血小板血浆 (PPP), 并以 PPP 调 PRP 中血小板数为 $4.0 \sim 6.0 \times 10^8$ 个/ml, 参照 Born 氏法 (同上), 取 PRP 200 μl , 分别加入 *dl*-, *d*-和 *l*-NBP (终浓度为 3、10、30、100 $\mu\text{mol/l}$) 及 Asp, 置于智能血小板聚集仪上, 37°C 预温 5 min 后, 加入诱聚剂: ADP、AA, 其终浓度分别为 5 $\mu\text{mol/l}$ 和 0.5 mmol/l。测定在诱聚剂加入 5 min 后的血小板最大聚集率。结果如图 4 和 5 所

示。

由图 4 和 5 可以看出, 服药前, ADP 及 AA 诱导人的血小板聚集率分别为 $55.2 \pm 6.3\%$ 和 $55.8 \pm 8.0\%$ 。服药后 0.5 小时, ADP 引起的血小板聚集率较正常时无明显变化, 但 1 小时至 3 小时, 血小板聚集率持续下降, 分别为 $37.3 \pm 7.5\%$ 、 $26 \pm 15.6\%$ 和 $24.7 \pm 2.1\%$ 。服药后 4 小时, 血小板聚集率有所恢复, 为 $39.7 \pm 5.9\%$ 。I-NBP 对 AA 诱导的血小板聚集作用略晚于 ADP, 服药后 0.5 h、1 h、2 h、3 h 和 4h 后血小板聚集率分别为 $52.8 \pm 9.3\%$ 、 $47.8 \pm 9.3\%$ 、 $28.7 \pm 14.5\%$ 、 $29.3 \pm 5.7\%$ 和 $43.3 \pm 10.7\%$ 。而且受试者服药后自述无不适感。

说明书附图

图 1

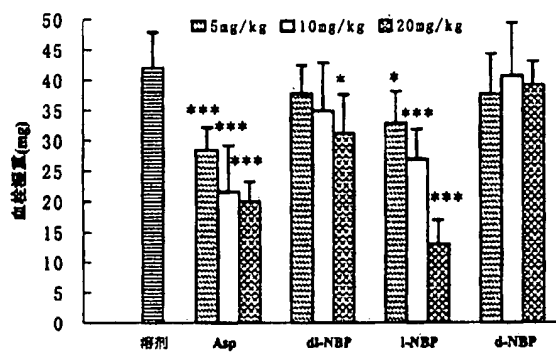
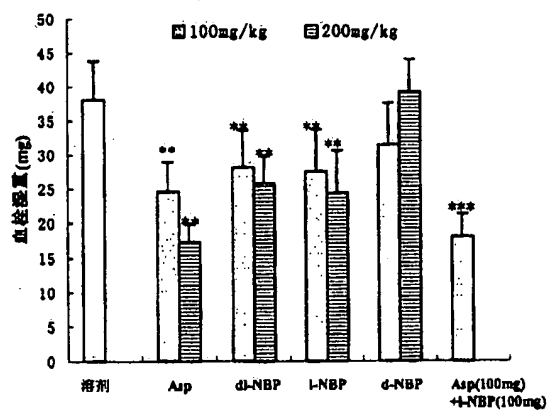


图 2



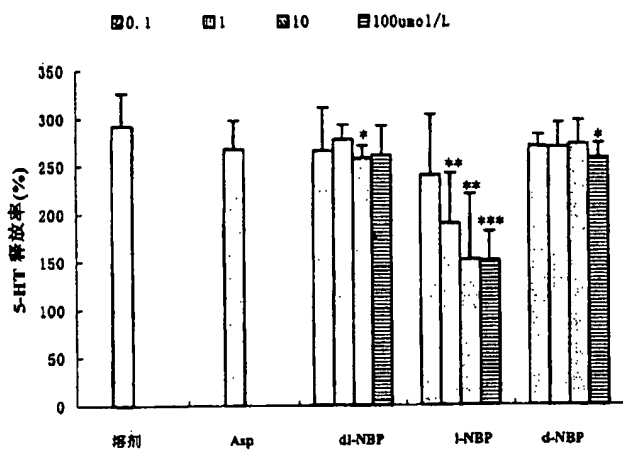


图 3

图 4.

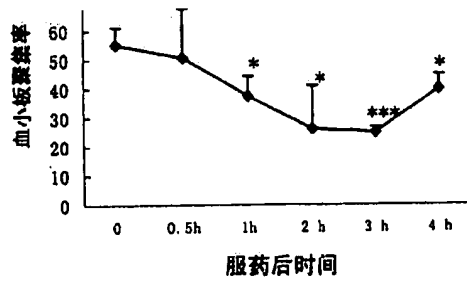
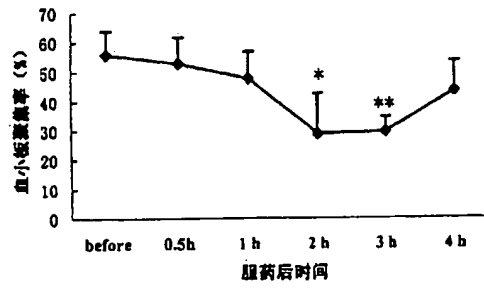


图 5.